SYBEL-KRONOS V2.0: Defansif Yayın ve Prior Art Dokümanı

Sürüm: 2.0

Yayın Tarihi: 14 Nisan 2026 (orijinal konsept: 5 Nisan 2026)

Yayınlayan: Muzaffer Enes Yünlü

Lisans: CC BY-NC-SA 4.0

Yasal Uyarı: Bu doküman, yayınlandığı tarih itibarıyla kamuya açık yazılı bir teknik dokümandır. Patent hukuku uyarınca ön bulgu (prior art) teşkil eder. Bu dokümanda tanımlanmayan hiçbir şey için prior art iddiasında bulunulmaz.

I. TANIM VE KAPSAM (Sınırlandırılmış)

SYBEL-KRONOS, canlı hücrelere mantıksal karar verme yeteneği kazandıran sentetik biyoloji devrelerini tanımlar.

Bu dokümanda somut olarak tanımlanan 3 devre örneği ve bunların aşikâr varyasyonları prior art kapsamındadır.

Bu dokümanda tanımlanmayan devreler (örneğin, farklı biyobelirteçler, farklı kapılar, farklı çıktılar) için prior art iddiasında bulunulmaz.

II. SOMUT BİYOBELİRTEÇ SETLERİ (3 ÖRNEK)

Aşağıdaki her devre, somut biyobelirteçler ve somut ölçüm yöntemleri ile tanımlanmıştır.

Devre 1: Tip 2 Diyabet için Otomatik İnsülin Üretimi

Bileşen Somut Değer Ölçüm Yöntemi

Giriş 1 Glukoz > 180 mg/dL Abbott Freestyle Libre (floresan sensör)

Giriş 2 İnsülin < 0.5 ng/mL ELISA kiti (Mercodia 10-1113-01)

Mantık Kapısı AND -

Çıktı İnsülin üretimi İnsülin preproinsülin geni

Hücre Hattı HEK293 ATCC CRL-1573

Referans Xie et al., Science 2016 DOI: 10.1126/science.aaf4006

Nasıl çalışır?

IF (glukoz > 180 mg/dL) AND (insülin < 0.5 ng/mL) THEN üret insülin

---

Devre 2: Kronik İnflamasyon için Anti-İnflamatuar Cevap

Bileşen Somut Değer Ölçüm Yöntemi

Giriş 1 IL-6 > 50 pg/mL ELISA kiti (R&D Systems DY206)

Giriş 2 TNF-α > 20 pg/mL ELISA kiti (R&D Systems DY210)

Mantık Kapısı OR -

Çıktı IL-10 üretimi IL-10 sentetik geni

Hücre Hattı Jurkat (T hücresi) ATCC TIB-152

Referans Smole et al., Nat Commun 2017 DOI: 10.1038/s41467-017-01034-2

Nasıl çalışır?

IF (IL-6 > 50 pg/mL) OR (TNF-α > 20 pg/mL) THEN üret IL-10

Devre 3: DNA Hasarına Bağlı Apoptoz

Bileşen Somut Değer Ölçüm Yöntemi

Giriş 1 ROS > 0.1 µM Amplex Red (Thermo Fisher A12222)

Giriş 2 p53 < 0.5 ng/mL ELISA kiti (R&D Systems DYC1355)

Mantık Kapısı AND -

Çıktı Apoptoz (CASP3 aktivasyonu) CASP3 sentetik geni

Hücre Hattı HeLa ATCC CCL-2

Referans Ausländer et al., Nature 2017 DOI: 10.1038/nature21689

Nasıl çalışır?

IF (ROS > 0.1 μM) AND (p53 < 0.5 ng/mL) THEN apoptoz

III. SOMUT BELLEK (MEMORY) MEKANİZMALARI (3 ÖRNEK)

Bellek 1: DNA Metilasyonu ile Kalıcı Susturma

Parametre Somut Değer Referans

Mekanizma Tet-On sistemi ile DNMT3a indüksiyonu Gossen & Bujard, PNAS 1992

Tetikleyici Doksisiklin (1 μg/mL) -

Etki Promoter metilasyonu, kalıcı susturma -

Süre Hücre ömrü boyunca -

Bellek 2: Flip-Flop Devresi (Set-Reset)

Parametre Somut Değer Referans

Set sinyali IPTG (1 mM) ile lac operon aktivasyonu Gardner et al., Nature 2000 (DOI: 10.1038/35002131)

Reset sinyali Glukoz (2 g/L) ile catabolite repression -

Çıktı GFP üretimi (bellek okuma) -

Süre 24-48 saat -

Bellek 3: CRISPRi ile Uzun Süreli Susturma

Parametre Somut Değer Referans

Mekanizma dCAS9-KRAB Gilbert et al., Cell 2013

Tetikleyici Doksisiklin (1 µg/mL) -

Etki Transkripsiyonel baskılama -

Süre Bölünme ile aktarılır -

IV. KILL-SWITCH ENTEGRASYONU (APROS-V9.2'DEN)

SYBEL-KRONOS devreleri, APROS-V9.2'nin 4 katmanlı kill-switch'ini devralır. Her mantık devresi, kendi entegre kill-switch'ini içermek zorundadır:

Katman Mekanizma Tetikleyici

1 Degron (FKBP12-F36V + dTAG-13) Zaman > 24 saat

2 Dokuya özgü miRNA Yanlış doku (miR-122/1/124/142)

3 CRISPRi (dCAS9-KRAB) İstenmeyen ekspresyon

4 Hücre içi sensör p53 > λ1, ROS > λ2, ATP < λ3

Koşul: Tetikleyicilerden herhangi biri TRUE ise → devre durur, apoptoz başlar.

V. SOMUT UYGULAMA PLATFORMU (HÜCRE HATLARI)

Bu dokümanda tanımlanan tüm devreler, aşağıdaki hücre hatlarında çalıştırılabilir. Her devre için uygun hücre hattı belirtilmiştir.

Devre Hücre Hattı Tür Katalog No Referans

Devre 1 (Diyabet / İnsülin) HEK293 İnsan embriyonik böbrek ATCC CRL-1573 Xie et al., Science 2016

Devre 2 (İnflamasyon / IL-10) Jurkat İnsan T hücresi lösemi ATCC TIB-152 Smole et al., Nat Commun 2017

Devre 3 (DNA hasarı / Apoptoz) HeLa İnsan serviks adenokarsinomu ATCC CCL-2 Ausländer et al., Nature 2017

Alternatif hücre hatları (aşikâr varyasyon):

· HEK293T (ATCC CRL-3216), HEK293F (Thermo Fisher R79007)

· Jurkat E6-1 (ATCC TIB-152), Primary human T cells

· HeLa S3 (ATCC CCL-2.2), HepG2 (ATCC HB-8065), U2OS (ATCC HTB-96)

Bu alternatiflerin kullanımı, rutin optimizasyon kapsamında aşikâr varyasyon olarak kabul edilir ve patentlenemez.

Not: Diğer hücre hatları (CHO, HeLa, Jurkat, K562, HepG2, iPSC, primer hücreler) için prior art iddiasında bulunulmaz. Ancak, bu dokümanda tanımlanan devrelerin bu hücre hatlarına taşınması, aşikâr varyasyon olarak değerlendirilebilir.

VI. APROS ENTEGRASYONU (SOMUT ÖRNEK)

SYBEL-KRONOS, APROS-V9.2 ile birlikte kullanıldığında aşağıdaki somut protokol tanımlanmıştır:

1. APROS F0: Tanısal haritalama (glukoz, insülin, IL-6, TNF-α, ROS, p53 ölçülür)

2. APROS F2: Epigenetik reset (OSKM modRNA, 0.5 mg/kg, LNP ile)

3. SYBEL-KRONOS devresi yüklenir (Devre 1, 2 ve/veya 3)

4. Hücrelere transfeksiyon yapılır (lipofeksiyon veya elektroporasyon ile)

Bu entegre sistem, "programlanabilir biyolojik bilgisayar" olarak tanımlanır.

VII. KÜMÜLATİF HACİM (SINIRLANDIRILMIŞ) – MATEMATİKSEL İSPAT

Bu dokümanda tanımlanan somut örneklerin toplam varyasyonu (aşikâr varyasyonlarla birlikte):

Kategori Somut Sayı Aşikâr Varyasyon ile Yaklaşık

Devre (3 devre × ±20% eşik değişimi × 3 farklı eşik) 3 3 × 3 = 9

Hücre hattı (HEK293 + alternatif) 1 2

Bellek mekanizması (3 mekanizma × 2 tetikleyici dozu) 3 3 × 2 = 6

Kill-switch katmanı (4 katman, hazır) 4 4

Toplam 11 ~24

Matematiksel gerçek: Bu dokümanda abartılı bir hacim iddiası yoktur. Sadece somut olarak tanımlanan 3 devre, 3 bellek mekanizması, 4 kill-switch katmanı ve bunların aşikâr varyasyonları (~24 konfigürasyon) prior art kapsamındadır. 10^100 gibi iddialar bu dokümanda yer almamaktadır.

VIII. HUKUKİ BEYAN

8.1. Prior Art Statüsü

Bu doküman, 5 Nisan 2026 (orijinal konsept) ve 14 Nisan 2026 (bu sürüm) tarihleri itibarıyla kamuya açıklanmıştır. Doküman, Bölüm II'de somut olarak tanımlanan 3 devre ve bunların aşikâr varyasyonları için prior art teşkil eder.

8.2. Enablement (Uygulanabilirlik)

Bu dokümanda tanımlanan her bir devre için:

· Biyobelirteçlerin somut ölçüm yöntemleri (katalog numaraları ile) verilmiştir.

· Mantık kapıları ve çıktılar somut olarak tanımlanmıştır.

· Hücre hattı ve referanslar verilmiştir.

· Kill-switch mekanizmaları APROS-V9.2'den devralınmıştır.

Bu dokümanı okuyan bir moleküler biyolog veya sentetik biyolog, bu 3 devreyi laboratuvarda uygulayabilir.

8.3. Aşikâr Varyasyon (Obviousness) – KSR v. Teleflex (2007)

Bu dokümanda tanımlanan herhangi bir parametrenin (eşik değeri, ilaç dozu, hücre hattı, kapı topolojisi):

· Sayısal değeri ±20% içinde değiştirilerek,

· Rutin optimizasyon (doz-cevap) ile elde edilerek,

· Benzer işlevli bir hücre hattına taşınarak (örneğin HEK293 yerine HeLa),

oluşturulan sistemler, aşikâr varyasyon kabul edilir ve patentlenemez.

8.4. Bu Dokümanda Tanımlanmayanlar (Sınırlama)

Aşağıdakiler bu dokümanda tanımlanmamıştır ve prior art iddiası kapsamında değildir:

· Yukarıdaki 3 devre dışındaki biyobelirteç kombinasyonları

· Yukarıdaki 3 devre dışındaki mantık kapısı konfigürasyonları

· 256 biyobelirteç (liste verilmiştir ancak ölçüm yöntemleri sadece 6 biyobelirteç için verilmiştir; diğer 250 biyobelirteç için prior art iddiasında bulunulmaz)

· Herhangi bir devrenin etkinliğine yönelik iddia (bu dokümanda "devre kanseri tedavi eder" gibi bir iddia yoktur; sadece "şu girişe şu çıktı verir" vardır)

· Farklı kill-switch katmanları (APROS-V9.2'de tanımlanan 4 katman dışındakiler)

IX. SONUÇ

SYBEL-KRONOS V2.0, aşağıdaki somut teknik özellikleri tanımlayan bir defansif yayındır:

Özellik Somut Sayı / İçerik

Somut devre 3 (diyabet insülin, inflamasyon IL-10, DNA hasarı apoptoz)

Biyobelirteç 6 (glukoz, insülin, IL-6, TNF-α, ROS, p53)

Mantık kapısı AND, OR

Çıktı İnsülin, IL-10, apoptoz (CASP3)

Bellek mekanizması 3 (DNA metilasyonu, flip-flop, CRISPRi)

Kill-switch katmanı 4 (APROS-V9.2'den)

Hücre hattı 1 (HEK293)

Ölçüm yöntemi Abbott Freestyle, ELISA (R&D Systems, Mercodia), Amplex Red

Kümülatif hacim ~24 varyasyon (abartısız)

Yayın tarihi 2026-04-05 (orijinal), 2026-04-14 (bu sürüm)

Bu dokümanda tanımlanan herhangi bir özelliği içeren patent başvuruları, bu dokümanın yayın tarihi itibarıyla prior art nedeniyle yenilik kriterini karşılamaz.

Bu dokümanda tanımlanmayan hiçbir şey için prior art iddiasında bulunulmaz.

Muzaffer Enes Yünlü – Bağımsız araştırmacı

14 Nisan 2026